

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/34747 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 471/04,  
A61P 11/00, A61K 31/40

6, 01109 Dresden (DE). POLYMEROPOULOS, Em-  
manuel [GR/DE]; Beethovenstrasse 60, 60325 Frankfurt  
am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12376

(74) Anwälte: WEICKMANN & WEICKMANN usw.; Post-  
fach 860 820, 81635 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Oktober 2001 (25.10.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 53 275.6 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE  
60/244,342 30. Oktober 2000 (30.10.2000) US

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH  
[DE/DE]; Meissner Strasse 25, 01445 Radebeul (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HÖFGEN, Norbert  
[DE/DE]; Hufenweg 1, 01458 Ottendorf-Okrilla (DE).  
EGERLAND, Ute [DE/DE]; Magdalenenstrasse 1,  
01445 Radebeul (DE). KRONBACH, Thomas [DE/DE];  
Elbstrasse 3b, 01445 Radebeul (DE). MARX, Degen-  
hard [DE/DE]; Fichtenstrasse 6, 78315 Radolfzell (DE).  
SZELENYI, Stefan [DE/DE]; Handelstrasse 32, 90571  
Schwaig (DE). KUSS, Hildegard [DE/DE]; Kieler Strasse

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/34747 A1

(54) Title: NOVEL 7-AZAINDOLES, USE THEREOF AS PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITORS AND METHOD FOR PRO-  
DUCING THE SAME

(54) Bezeichnung: NEUE 7-AZAINDOLE, DEREN VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DER PHOSPHODIESTERASE 4  
UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel 7-azaindoles, the use thereof as phosphodiesterase 4 inhibitors and a method for pro-  
ducing the same.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue 7-Azaindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und  
Verfahren zu deren Herstellung.

# Neue 7-Azaindole, deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung

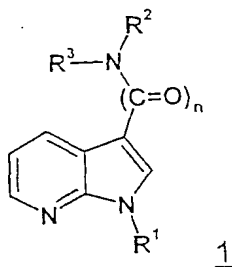
5

## Beschreibung

### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft substituierte 7-Azaindole der allgemeinen Formel 1 ,

10



15

Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten sowie die pharmazeutische Verwendung dieser Verbindungen, die Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 sind, als Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Hemmung der Phosphodiesterase 4 - Aktivität in immunkompetenten Zellen (z.B. Makrophagen und Lymphozyten) durch die erfindungsgemäßen Verbindungen zu beeinflussen sind.

20

### Stand der Technik

25

Die Aktivierung von Rezeptoren der Zellmembran durch Transmitter führt zur Aktivierung des "second messenger"-Systems. Die Adenylatcyclase synthetisiert aus AMP und GMP das wirksame cyclische AMP (cAMP) bzw. cyclische GMP (cGMP). Diese führen z.B. in glatten Muskelzellen zur Erschlaffung bzw. in Entzündungszellen zur Hemmung der Mediatorfreisetzung bzw. -synthese. Der Abbau der "second messenger" cAMP und cGMP erfolgt durch die Phosphodiesterasen (PDE). Bisher sind

30

11 Familien von PDE-Enzymen (PDE1-11) bekannt, die sich durch ihre Substratspezifität (cAMP, cGMP oder beides) und die Abhängigkeit von anderen Substraten (z.B. Calmodulin) unterscheiden. Diese Isoenzyme besitzen unterschiedliche Funktionen im Körper und sind in den einzelnen Zellarten unterschiedlich ausgeprägt (Beavo JA, Conti M and Heasley RJ. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol. Pharmacol. 1994, 46:399-405; Hall IP. Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. clin. Pharmacol. 1993, 35:1-7). Durch Hemmung der verschiedenen PDE Isoenzymentypen kommt es zu einer Kumulation von cAMP bzw. cGMP in den Zellen, was therapeutisch genutzt werden kann (Torphy TJ, Livi GP, Christensen SB. Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives 1993, 6:203-214).

In den für allergische Entzündungen wichtigen Zellen (Lymphozyten, Mastzellen, eosinophile Granulozyten, Makrophagen) ist das vorherrschende PDE-Isoenzym der Typ 4 (Torphy, J T. and Udem, B. J. Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax 1991, 46:512-523). Die Hemmung der PDE 4 durch geeignete Inhibitoren wird daher als wichtiger Ansatz zur Therapie einer Vielzahl allergisch induzierter Erkrankungen betrachtet (Schmidt Ch, Dent G, Rabe K Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press London 1996).

Eine wichtige Eigenschaft von Phosphodiesterase 4 Inhibitoren ist die Hemmung der Freisetzung von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) aus Entzündungszellen. TNF $\alpha$  ist ein bedeutendes pro-inflammatorisches Cytokin, das eine Vielzahl biologischer Prozesse beeinflusst. Freigesetzt wird TNF $\alpha$  zum Beispiel aus aktivierten Macrophagen, aktivierten T-Lymphozyten, Mastzellen, Basophilen, Fibroblasten, Endothelzellen und Astrozyten im Gehirn. Es wirkt selbst aktivierend auf Neutrophile, Eosinophile, Fibroblasten und Endothelzellen, wodurch verschiedene gewebezerstörende Mediatoren freigesetzt werden. In Monozyten,

Macrophagen und T-Lymphozyten bewirkt TNFa die vermehrte Produktion von weiteren proinflammatorischen Cytokinen wie GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) oder Interleukin-8. Auf Grund seiner entzündungsfördernden und katabolischen Wirkung spielt  
5 TNFa bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie Entzündungen der Atemwege, Entzündungen der Gelenke, endotoxischer Schock, Gewebsabstoßungen, AIDS und zahlreichen anderen immunologischen Erkrankungen eine zentrale Rolle. Für die Therapie solcher mit TNFa verbundener Erkrankungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 somit  
10 ebenfalls geeignet.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) sind in der Bevölkerung weit verbreitet und haben auch eine große ökonomische Bedeutung. So verursachen COPD-Erkrankungen  
15 ca. 10-15 % aller Krankheitskosten in den entwickelten Ländern und ca. 25 % aller Todesfälle in den USA sind auf diese Ursache zurückzuführen (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998), allerdings sind die Patienten zum Todeszeitpunkt meist über 55 Jahre alt (Nolte D.: Chronische Bronchitis –  
20 eine Volkskrankheit multifaktorieller Genese. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 260-267, 1994). Die WHO schätzt ein, dass COPD innerhalb der nächsten 20 Jahre die dritthäufigste Todesursache sein wird.

Unter dem Krankheitsbild der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen  
25 (COPD) werden verschiedene Krankheitsbilder von chronischen Bronchitiden mit den Symptomen Husten und Auswurf sowie fortschreitender und irreversibler Verschlechterung der Lungenfunktion (besonders betroffen ist die Expiration) zusammengefasst. Der Krankheitsverlauf ist schubförmig und oft durch bakterielle Infektionen  
30 kompliziert (Rennard S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998). Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Lungenfunktion

stetig ab, die Lunge wird zunehmend emphysematös und die Atemnot der Patienten wird offensichtlich. Diese Erkrankung beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität der Patienten (Kurzatmigkeit, geringe Belastbarkeit) und verkürzt signifikant deren Lebenserwartung. Der Hauptrisikofaktor neben  
5 Umweltfaktoren ist das Rauchen (Kummer F.: Asthma und COPD. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 299-302, 1994; Rennard S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998 ) und daher sind Männer deutlich häufiger betroffen, als Frauen. Durch die Veränderung der  
10 Lebensgewohnheiten und den Anstieg der Anzahl der Raucherinnen wird sich dieses Bild jedoch in Zukunft verschieben.

Die gegenwärtige Therapie zielt nur auf die Linderung der Symptome, ohne ursächlich in die Progression der Erkrankung einzugreifen. Der Einsatz von  
15 langwirkenden Beta2-Agonisten (z.B. Salmeterol) evtl. in Kombination mit muscarinergen Antagonisten (z. B. Ipratropium) verbessert die Lungenfunktion durch Bronchodilatation und wird routinemäßig eingesetzt (Norman P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998). Eine große Rolle bei den  
20 COPD-Schüben spielen bakterielle Infektionen, die mit Antibiotika behandelt werden müssen (Wilson R.: The role of infection in COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 242S-248S, 1998; Grossman R. F.: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. Chest, 113 (4) Suppl., 249S-255S, 1998). Die Therapie dieser Erkrankung ist bisher  
25 noch unbefriedigend, besonders im Hinblick auf die stetige Abnahme der Lungenfunktion. Neue Therapieansätze, die an Entzündungsmediatoren, Proteasen oder Adhäsionsmolekülen angreifen, könnten sehr erfolgversprechend sein (Barnes P.J.: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, TIPS 10 (19), 415-423, 1998).

30

Unabhängig von den die Erkrankung komplizierenden bakteriellen Infektionen findet man in den Bronchien eine chronische Entzündung,

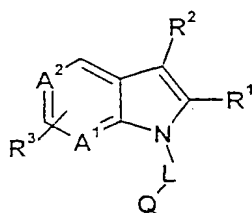
welche durch neutrophile Granulozyten dominiert wird. Für die beobachteten strukturellen Veränderungen in den Atemwegen (Emphysem) werden unter anderem die durch neutrophile Granulozyten freigesetzten Mediatoren und Enzyme verantwortlich gemacht. Die Hemmung der Aktivität der neutrophilen Granulozyten ist somit ein rationaler Ansatz, um ein Fortschreiten der COPD (Verschlechterung der Lungenfunktionparameter) zu verhindern oder zu verlangsamen. Ein wichtiger Stimulus für die Aktivierung der Granulozyten ist das pro-inflammatorische Cytokin TNFa (tumour necrosis factor). So ist bekannt, dass TNFa die Bildung von Sauerstoff-Radikalen durch neutrophile Granulozyten stimuliert (Jersmann, H.P.A.; Rathjen, D.A. and Ferrante A.: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by TNFa, *Infection and Immunity*, 4, 1744-1747, 1998). PDE4-Inhibitoren können sehr wirksam die Freisetzung von TNFa aus einer Vielzahl von Zellen hemmen und somit die Aktivität der neutrophilen Granulozyten unterdrücken. Der unspezifische PDE-Inhibitor Pentoxifylline ist in der Lage, sowohl die Bildung von Sauerstoff-Radikalen als auch die Phagozytosefähigkeit von neutrophilen Granulozyten zu hemmen (Wenisch, C.; Zedtwitz-Liebenstein, K.; Parschalk, B. and Graninger W.: Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry, *Clin. Drug Invest.*, 13(2):99-104, 1997).

Es sind bereits verschiedene PDE 4 Inhibitoren bekannt. Vorrangig handelt es sich dabei um Xanthin-Derivate, Rolipram-Analoge oder Nitraquazon-Abkömmlinge (Übersicht in: Karlsson J-A, Aldos D Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1997, 7: 989-1003). Keine dieser Verbindungen konnte bisher bis zur klinischen Anwendung gebracht werden. Es musste festgestellt werden, dass die bekannten PDE 4 Inhibitoren auch verschiedene Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis besitzen, die bisher nicht ausreichend zurückgedrängt werden konnten. Deshalb ist die

Entdeckung neuer PDE 4 Inhibitoren mit besserer therapeutischer Breite erforderlich.

Die Verwendung von 7-Azaindolen bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe für verschiedene Indikationen ist bisher nur in relativ wenigen Fällen beschrieben.

In der japanischen Patentschrift JP 10120681 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) werden 5- und 7- Azaindole der allgemeinen Formel

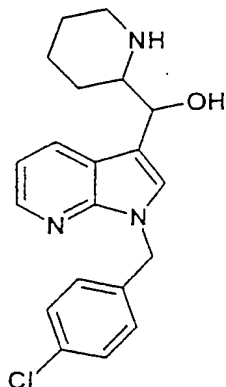


beansprucht, wobei R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder kurze Alkyl-Gruppen steht, R<sup>2</sup> Wasserstoff, Halogen, kurze Alkyl-Gruppen, Cycloalkyl-Gruppen, Alkylcarbonyl-Gruppen oder Alkanoyl-Gruppen bedeuten kann, R<sup>3</sup> für Alkanoyl-Gruppen, geschützte Carbonsäure-Gruppen, die Cyano-Gruppe oder substituierte Carbamoyl-Gruppen steht. L bedeutet eine kurze Alkylen-Brücke. Q steht für substituierte Aromaten und Heterocyclen. Von A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> steht je einer für N und der andere für CH. Diese Verbindungen unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere bezüglich der Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, teilweise in R<sup>1</sup> und A<sup>2</sup>. Die beschriebenen Verbindungen werden als Inhibitoren einer cGMP spezifischen Phosphodiesterase (PDE 5) beansprucht. Als Anwendungsgebiete werden verschiedene Herz-Kreislaferkrankungen, Bronchitis, Asthma, Rhinitis, Impotenz, diabetische Komplikationen und Glaucom benannt.

Von L.N. Yakhontov, S.S. Liberman, D.M. Krasnokutskaya et al. werden in Khim.-Farm. Zh. 8 (11) , 1974, 5-9 die Synthesen verschiedener

3-Aminoalkyl-4-azaindole und 3-Aminoalkyl-7-azaindole beschrieben. Für 3-(2-Aminoethyl)-7-azaindole wird depressive oder antidepressive Wirkung beschrieben. Für 3-Aminomethyl-7-azaindole wurde eine blutdrucksenkende Wirkung festgestellt.

A.J. Verbiscar beschreibt in J. Med. Chem. 15 (2), 1972, 149-52 die Verbindung der Formel



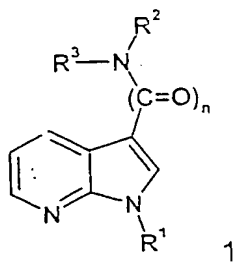
für die eine Antimalaria-Wirkung bestimmt wurde.

In der Patentschrift US 650223 (Sterling Drug Inc.) wird die Synthese verschiedener 2-(Imidazolin-2-yl)-alkyl-7-azaindole bzw. 3-(Imidazolin-2-yl)-alkyl-7-azaindole aus den entsprechenden 2- oder 3-Cyanoalkyl-7-azaindolen beschrieben und für diese Verbindungen eine Anwendung als Vasokonstriktoren beansprucht.

Als Inhibitoren der PDE 4 sind 7-Azaindole bisher völlig unbekannt.

### Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft substituierte 7-Azaindole der allgemeinen Formel 1 ,





worin

$n = 1$  oder  $2$  sein kann, und

5  $R^1$  für

- $C_{1...10}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6...14</sub>Aryl, -N(C<sub>6...14</sub>Aryl)<sub>2</sub>,  
 10 -N(C<sub>1...6</sub>Alkyl)(C<sub>6...14</sub>Aryl), -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>6...14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6...14</sub>Aryl, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -COOH, -(CO)C<sub>1...5</sub>Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten  
 15 Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

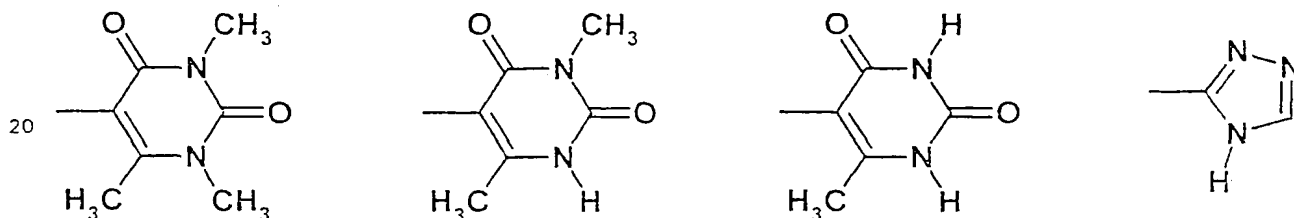
wobei die C<sub>6...14</sub>Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen  
 20 Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit  $R^4$  substituiert sein können,

- $C_{2...10}$ -Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6...14</sub>Aryl, -N(C<sub>6...14</sub>Aryl)<sub>2</sub>,  
 25 -N(C<sub>1...6</sub>Alkyl)(C<sub>6...14</sub>Aryl), -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>6...14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6...14</sub>Aryl, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -COOH, -(CO)C<sub>1...5</sub>Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder  
 30 ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein-

oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C<sub>6...14</sub>-Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R<sup>4</sup> substituiert sein können, steht.

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> können gleich oder verschieden sein, wobei nur einer von beiden für Wasserstoff stehen kann. R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> können weiterhin

-C<sub>1...5</sub>-Alkyl, ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>,  
 10 -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I,  
 -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -Phenyl, -Pyridyl, -Phenyl, ggf. ein- oder  
 mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...3</sub>-Alkyl,  
 -N(C<sub>1...3</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -COOC<sub>1...3</sub>Alkyl, -F, -Cl, -Br,  
 -O-C<sub>1...3</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1...3</sub>-Alkyl, -Pyridyl, ggf. ein- oder mehrfach  
 15 substituiert mit -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -COOC<sub>1...3</sub>Alkyl, -Cl, -Br,  
 -O-C<sub>1...3</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1...3</sub>-Alkyl, sowie.



bedeuten.

25

Zusammen kann die Gruppe -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> für

30



stehen.

R<sup>4</sup> steht für

-H, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, , -NHC<sub>6...14</sub>Aryl,  
 -N(C<sub>6...14</sub>Aryl)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1...6</sub>Alkyl)(C<sub>6...14</sub>Aryl), -NHCOC<sub>1...6</sub>Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -CN,  
 5 -COOH, -COOC<sub>1...6</sub>Alkyl, -(CO)C<sub>1...6</sub>Alkyl, -(CS)C<sub>1...6</sub>Alkyl, -F, -Cl, -Br,  
 -I, -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>6...14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6...14</sub>Aryl,  
 -SOC<sub>1...6</sub>Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl.

In den erfindungsgemäßen 7-Azaindolen der Formel 1 ist der Rest R<sup>1</sup>  
 10 bevorzugt ein C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest. Ein solcher Alkylrest kann linear, verzweigt  
 oder cyclisch sein und ist bevorzugt linear. Besonders bevorzugt sind  
 Alkylreste mit 1 bis 6, noch mehr bevorzugt mit 1 bis 4  
 Kohlenstoffatomen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht  
 R<sup>1</sup> für einen C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, insbesondere einen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> und am meisten bevorzugt  
 15 einen C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylrest. Der Alkenylrest kann ein- oder mehrfach,  
 beispielsweise zwei- oder dreifach ungesättigt sein. Bei dem Alkenylrest  
 kann es sich um einen geraden, verzweigten oder cyclischen  
 Kohlenwasserstoffrest handeln. Besonders bevorzugt sind Reste R<sup>1</sup> in  
 denen der Alkyl- oder Alkenylrest ein- oder mehrfach, beispielsweise  
 20 zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach substituiert ist. Besonders  
 bevorzugt ist der Rest R<sup>1</sup> ein substituierter C<sub>1</sub>-Alkyl- (also Methyl-) Rest.  
 Von den oben angegebenen Substituenten für die Alkyl- bzw.  
 Alkenylgruppe des Restes R<sup>1</sup> sind insbesondere bevorzugt die Substituenten  
 -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy. Weiterhin sind Substituenten bevorzugt,  
 25 in denen ein gegebenenfalls vorhandener Alkylrest 1 bis 4  
 Kohlenstoffatome und ein gegebenenfalls vorhandener Arylrest 6 bis 10  
 Kohlenstoffatome aufweist. Von den Carbocyclen bevorzugt ist der  
 Phenylrest, insbesondere ein substituierter Phenylrest, welcher bevorzugt  
 mit -F, -Cl, -Br, -I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy substituiert ist. Von den  
 30 Heterocyclen sind solche bevorzugt, die mindestens ein Heteroatom  
 ausgewählt aus N, O oder S aufweisen. Besonders bevorzugt von den  
 Heterocyclen ist der Pyridylrest sowie der Isoxazolrest, insbesondere der

3,5-Dimethylisooxazolrest. Ein Beispiel für einen kondensierten carbocyclischen Substituenten ist der Naphthylrest.

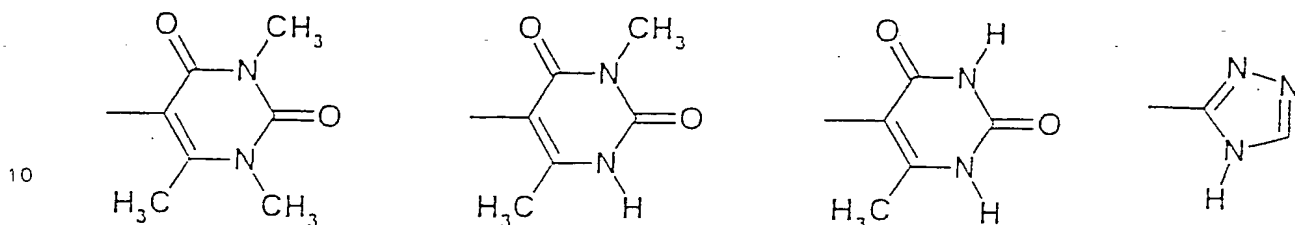
Besonders bevorzugt steht  $R^1$  für eine Gruppierung, welche einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest umfasst, wie etwa für Cyclopropylmethyl, für einen linearen Kohlenwasserstoff, wie etwa n-Hexyl, für einen mit einem Alkoxyrest substituierten linearen Kohlenwasserstoff, wie etwa 2-Methoxyethyl, für einen verzweigten Kohlenwasserstoffrest, wie etwa Isobutyl, für einen ungesättigten Kohlenwasserstoffrest, wie etwa für 2-Methylpropen-3-yl oder für einen eine aromatische Gruppe enthaltenen Kohlenwasserstoffrest, welcher gegebenenfalls substituiert sein kann, wie etwa für 4-Fluorbenzyl, 3-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Methylbenzyl, 3-Hydroxybenzyl oder 4-Hydroxybenzyl, für eine einen heteroaromatischen Kohlenwasserstoff enthaltene Gruppe, wie etwa für 4-Pyridylmethyl oder 3,5-Dimethylisoxazol-4-methyl oder für eine einen kondensierten aromatischen Kohlenwasserstoff enthaltene Gruppe, wie etwa 1-Naphthylmethyl.

Die Substituenten am Stickstoffatom,  $R^2$  und  $R^3$  können in einer bevorzugten Ausführungsform einen gegebenenfalls substituierten  $C_1$ - $C_5$ , insbesondere  $C_1$ - $C_3$  und besonders bevorzugt  $C_1$  (entspricht Methyl)-Alkylrest darstellen.

Bevorzugt bedeutet einer der Reste  $R^2$  oder/und  $R^3$  einen Rest, welcher einen heteroaromatischen Kohlenwasserstoff umfasst, wie etwa 4-Pyridylmethyl, wobei der heteroaromatische Kohlenwasserstoff weiterhin substituiert sein kann, bevorzugt mit einem Halogen, wie etwa 3,5-Dichlor-4-pyridyl. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei  $R^2$  oder/und  $R^3$  um den Rest Morpholino. Weiterhin bevorzugt sind Reste  $R^2$  und  $R^3$ , welche einen aromatischen Kohlenwasserstoff umfassen, welcher bevorzugt substituiert ist, insbesondere mit Halogen oder Carboxy,

wie etwa 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl. Weiterhin bevorzugt bedeuten sowohl  $R^2$  als auch  $R^3$  Methoxyethyl. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform steht  $R^2$  oder  $R^3$  für einen Rest

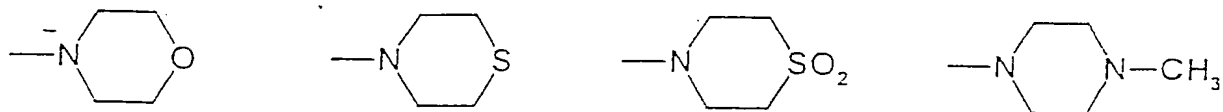
5



10

15

oder die Gruppe  $-NR^2R^3$  zusammen für



20

Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel 1.

Die physiologisch verträglichen Salze werden in üblicher Weise durch  
 25 Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw.  
 durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen  
 erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure,  
 Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische  
 Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäure wie Essigsäure,  
 30 Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure,  
 Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginsäure,  
 Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zimtsäure,

Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure in Frage. Als anorganische Basen kommen zum Beispiel Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak sowie als organische Basen Amine, bevorzugt jedoch tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, Chinolin, Isochinolin,  $\alpha$ -Picolin,  $\beta$ -Picolin,  $\gamma$ -Picolin, Chinaldin oder Pyrimidin in Frage.

Des Weiteren können physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Formel 1 dadurch gewonnen werden, dass Derivate, die tertiäre Amino-Gruppen besitzen, in an sich bekannter Weise mit Quaternierungsmitteln in die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze überführt werden. Als Quaternierungsmittel kommen beispielsweise Alkylhalogenide wie Methyljodid, Ethylbromid und n-Propylchlorid, aber auch Arylalkylhalogenide wie Benzylchlorid oder 2-Phenylethylbromid in Frage.

Weiterhin betrifft die Erfindung von den Verbindungen der Formel 1, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen. Diejenigen Verbindungen der Formel 1, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Razemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren getrennt werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Verbindung erhalten wird.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologisch bedeutende Eigenschaften gefunden, die therapeutisch genutzt werden können.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Freisetzung von TNF $\alpha$ .

Die Verbindungen können deshalb zur Hemmung der Freisetzung von TNF $\alpha$  eingesetzt werden.

10

Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, dass die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition von

15 TNF $\alpha$  nützlich ist.

20

Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise Gelenksentzündungen einschließlich Arthritis und rheumatoide Arthritis sowie andere arthritische Erkrankungen wie rheumatoide Spondylitis und Osteoarthritis. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Behandlung von Patienten, die unter Osteoporose, Sepsis, septischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Atemnotsyndrom, Asthma oder anderen chronischen pulmonalen Erkrankungen, Knochenresorptions-Krankheiten oder Transplantat-Abstoßungsreaktionen oder anderen Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematosus, Multipler Sklerose, Glomerulonephritis und

25 Uveitis, Insulin abhängigem Diabetes mellitus sowie chronischer Demyelinisierung leiden.

30

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von Infektionen wie Virusinfektionen und Parasiten-Infektionen, beispielsweise zur Therapie von Malaria, Leishmaniasis,

infektionsbedingtem Fieber, infektions-bedingten Muskelschmerzen, AIDS und Kachexien eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der  
5 Phosphodiesterase 4.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können deshalb zur Hemmung der Phosphodiesterase 4 eingesetzt werden.

10 Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, dass die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, bei denen eine Inhibition der Phosphodiesterase 4 nützlich ist.

15

So können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Bronchodilatoren und zur Asthma - Prophylaxe eingesetzt werden. Die Verbindungen gemäß Formel 1 sind weiterhin Inhibitoren der Akkumulation von Eosinophilen sowie deren Aktivität. Demzufolge können die erfindungsgemäßen  
20 Verbindungen auch bei Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Eosinophile eine Rolle spielen. Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise entzündliche Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, atopische Dermatitis, Ekzeme, allergische Angiitis, durch Eosinophile vermittelte  
25 Entzündungen wie eosinophile Fasciitis, eosinophile Pneumonie und PIE-Syndrom (Pulmonale Infiltration mit Eosinophilie), Urtikaria, ulcerative Colitis, die Crohn-Krankheit und proliferative Hauterkrankungen wie Psoriasis oder Keratosis.

30 Gegenstand dieser Erfindung ist es, dass die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowohl Freisetzung von TNFa in vitro, als auch die LPS-induzierte pulmonale Neutrophilen-Infiltration bei Ratten in vivo



inhibieren können. Die Gesamtheit dieser gefundenen pharmakologisch bedeutsamen Eigenschaften belegt, dass die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen therapeutisch genutzt werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen weiterhin neuroprotektive Eigenschaften und können zur Therapie von Krankheiten verwendet werden, bei denen Neuroprotektion nützlich ist. Solche Erkrankungen sind beispielsweise senile Demenz (Alzheimer's Krankheit), Gedächtnisschwund, Parkinson's Krankheit, Depressionen, Schlaganfälle und Claudikatio intermittens.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Prophylaxe und Therapie von Prostata-Krankheiten, wie beispielsweise benigne Prostata-Hyperplasie, Pollakisurie, Nocturie sowie die Behandlung von Inkontinenz, von durch Harnsteine ausgelösten Koliken und von männlichen und weiblichen sexuellen Dysfunktionen.

Schließlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur Inhibition der Entstehung einer Arzneimittelabhängigkeit bei wiederholtem Einsatz von Analgetika, wie beispielsweise Morphin sowie zur Verringerung der Toleranzentwicklung beim wiederholten Einsatz von diesen Analgetika verwendet werden.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Salze verwendet.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter, Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankungen und ähnlichen Faktoren variieren.

Die tägliche Dosis kann als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden und beträgt in der Regel 0,001-100 mg .

- 5 Als Applikationsform bevorzugt sind orale, parenterale, intravenösen, transdermale, topische, inhalative und intranasal Zubereitungen.

Zur Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige  
10 Lösungen, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirup, Säfte oder Tropfen.

Feste Arzneiformen können inerte Inhalts- und Trägerstoffe enthalten, wie z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-Gummi, Magnesium- oder  
15 Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche  
20 Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze,  
25 Zucker oder Zuckeralkohole zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamin-tetraessigsäure und deren  
30 nicht-toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare Polymere in Frage wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, mikrokristalline Cellulosen Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone,

Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste  
5 hochmolekulare Polymere wie Polyethylenglykol.

Ölige Suspensionen für parenterale oder topische Anwendungen können vegetabile synthetische oder semisynthetische Öle wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den  
10 Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margaritin-, Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Erucidin-, Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit 1 bis 6 C-Atomen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sind, sein.  
15 Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen, Polyoxyethylenglyceroltrioleat, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Kokosfettsäure-isopropylester,  
20 Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, Polyol-Fettsäureester u.a. Ebenso geeignet sind Silikonöle verschiedener Viskosität oder Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können  
25 vegetabile Öle wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnussöl oder Sojabohnenöl Verwendung finden.

Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel. Geeignet sind zum  
30 Beispiel Alkohole wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyethylenglykole, Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- oder Tripropylenglykol, Wachse,

Methylcellosolve, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexanon etc.

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können, wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamylopektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan.

Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisolsäure. Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie z. B. von Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfaten, Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Polysorbaten (z. B. Tween), Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykolether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäure-monoethanolaminsalzen. Stabilisatoren wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

Zubereitungen zur parenteralen Applikation können in separaten Dosiseinheitenformen wie z. B. Ampullen oder Vials vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wässrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen aber auch Suspensionen.

5 Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur Verfügung gestellt werden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

10

Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen bzw. als wässrige oder ölige Suspensionen vorliegen. Sie können auch als Lyophilisate vorliegen, die vor der Anwendung mit dem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

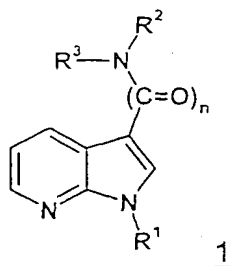
15

Die Herstellung, Abfüllung und Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen.

20 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

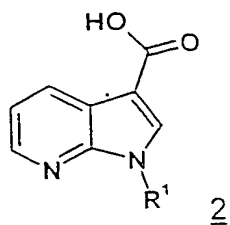
Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n = 1$  hergestellt,

25

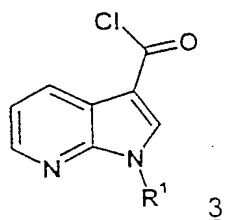


1

30 indem 7-Azaindol-3-carbonsäuren der Formel 2 mit identischer Bedeutung von  $R^1$

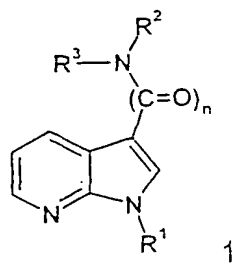


in an sich bekannter Weise mittels Säurechloriden, vorzugsweise mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, zunächst in die analogen 7-Azaindol-3-carbonsäurechloride der Formel 3 überführt werden.

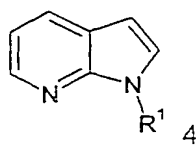


Aus den isolierten 7-Azaindol-3-carbonsäurechloriden der Formel 3 entstehen nachfolgend durch Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1, mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R¹, R², R³ und n = 1. Die Reaktion verläuft vorteilhaft in Gegenwart einer Hilfsbase. Als Hilfsbasen können ein Überschuss des als Reaktionspartner verwendeten Amins, ein tertiäres Amin, vorzugsweise Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganische Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride verwendet werden.

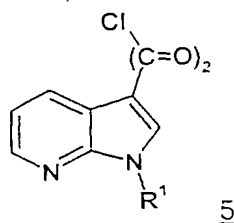
Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R¹, R², R³ und n = 2 hergestellt,



indem 7-Azaindole der Formel 4 mit identischer Bedeutung von R¹



in an sich bekannter Weise durch Acylierung mit Oxalylchlorid zunächst in die analogen 7-Azaindol-3-yl-glyoxylsäurechloride der Formel 5 überführt werden.



Aus den isolierten 7-Azaindol-3-yl-glyoxylsäurechloriden der Formel 5 entstehen nachfolgend durch Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R¹, R², R³ und n = 2. Die Reaktion verläuft vorteilhaft in Gegenwart einer Hilfsbase. Als Hilfsbasen können ein Überschuss des als Reaktionspartner verwendeten

Amins, ein tertiäres Amin, vorzugsweise Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganische Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride verwendet werden.

5     Ausführungsbeispiele

Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 1$ :

10    Beispiel 1: N-(4-Pyridylmethyl)-1-cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid

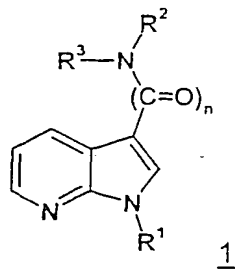
1,87 g 1-Cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäure (8,6 mmol) werden in 15 ml Dichlormethan suspendiert. Unter Kühlung mit Wasser werden 1,8  
15    ml Oxalylchlorid (17,4 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden gerührt. Dabei kristallisiert das 1-Cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäurechlorid aus. Es wird isoliert und in 18 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst.

20    1,14 g Natriumhydrid (60 %ig) werden in 21 ml THF suspendiert. Unter Rühren bei ca. 10 °C wird eine Lösung von 0,93 g 4-Aminomethylpyridin (8,6 mmol) in 21 ml THF zugetropft. Nach ca. 15 Minuten wird die zuvor hergestellte Lösung des 1-Cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäurechlorid zum Reaktionsgemisch zugetropft. Danach wird das  
25    Ganze 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 36 ml Essigsäureethylester und 36 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

30    Ausbeute: 1,3 g (50 % d. Theorie)  
Schmelzpunkt: 187 - 189 °C



Unter Verwendung des angegebenen Herstellungsverfahrens können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 1$  hergestellt werden, von denen folgende beispielhaft angeführt werden:



Beispiel	R¹	-NR²R³	n	Schmelz- pkt. [°C]
1	Cyclopropylmethyl-	4-Pyridylmethyl- amino-	1	187-189 Ethanol
2	Isobutyl-	3,5-Dichlor-4- pyridylamino-	1	168-170 Ethanol
3	n-Hexyl-	3,5-Dichlor-4- pyridylamino-	1	136-137 Methanol
4	Cyclopropylmethyl-	3,5-Dichlor-4- pyridylamino	1	186-187 Ethanol
5	4-Fluorbenzyl-	4-Pyridylmethyl- amino-	1	189-191 Ethanol
6	4-Fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4- pyridylamino-	1	232-233 Ethanol
7	4-Methoxy- benzyl	3,5-Dichlor-4- pyridylamino-	1	193-195 Ethanol
8	4-Chlorbenzyl-	4-Pyridylamino-	1	192-194 Methanol
9	4-Fluorbenzyl-	Morpholino-	1	182-184 Ethanol
10	2-Methylpropen- 3-yl-	2,6- Dichlorphenyl- amino-	1	171-174 Ethanol
11	4-Pyridylmethyl-	3,5-Dichlor-4- pyridylamino	1	190-192 Methanol

Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 2$ :

5     Beispiel 12

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]-gyoxylsäureamid

3,57 g 1-(3-Methoxybenzyl)-7-azaindol (15 mmol) werden in 50 ml tert.  
10 Butylmethylether gelöst. Bei 0 °C wird unter Rühren eine Lösung von 1,54 ml Oxalylchlorid (18 mmol) in 10 ml tert. Butylmethylether zugetropft. Danach wird das Gemisch 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das entstandene 1-(3-Methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl-glyoxylsäurechlorid wird als fester  
15 Rückstand erhalten, der in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) suspendiert wird.

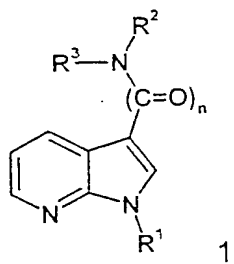
Zu einer Suspension von 2 g Natriumhydrid in 20 ml THF wird bei -5 °C eine Lösung von 2,4 g 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (15 mmol) in 30 ml THF zugetropft. Unter Rühren wird das Gemisch danach 1 Stunde lang auf 20  
20 °C temperiert. Anschließend wird die zuvor hergestellte Suspension des 1-(3-Methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl-glyoxylsäurechlorids bei ca. 0 °C zugetropft. Schließlich wird die Reaktionsmischung 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 50 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser  
25 verrührt. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5 g (51,5 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 165 - 167 °C

30

Unter Verwendung des angegebenen Herstellungsverfahrens können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel 1 mit  $n = 2$  hergestellt werden, von denen folgende beispielhaft angeführt werden:

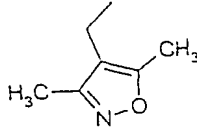
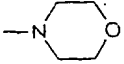


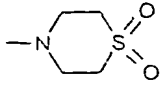
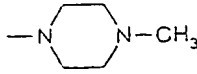
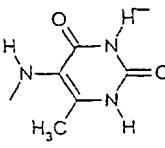
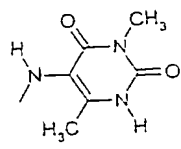
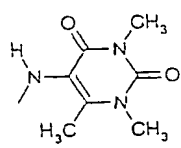
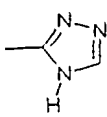
Beispiel	R¹	-NR²R³	n	Schmelz- pkt. [°C]
12	3-Methoxybenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	165-167 Isopropanol
13	4-Fluorbenzyl-	4-Pyridylamino- x HCl	2	275-278 zers. DMF
14	4-Fluorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino	2	201-202 Ethanol
15	4-Chlorbenzyl-	4-Pyridylamino- x HCl	2	280-283 zers. DMF
16	4-Chlorbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino	2	205-207 Ethanol
17	4-Methoxybenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino	2	165-167 Ethanol
18	4-Chlorbenzyl	2,6-Dichlorphenyl- amino-	2	166-168 Ethanol
19	4-Fluorbenzyl-	4-Carboxy- phenylamino	2	279-282 Isopropanol

5

10

15

20	4-Fluorbenzyl-	4-Ethoxy-carbonylphenyl-amino-	2	209-211 Ethanol
21	4-Fluorbenzyl-	3,4-Dimethoxy-phenylamino-	2	173-176 Ethanol
22	4-Methylbenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	176-178 Ethanol
23	4-Hydroxybenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	140-142 Ethanol
24	3-Hydroxybenzyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	241-244 Ethanol
25	Cyclopropyl-methyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	215-218 Ethanol
26	n-Hexyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	165-167 Ethanol
27	Isobutyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	152-154 Methanol
28	2-Methyl-propen-3-yl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	114-116 Methanol
29	2-Methoxyethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	166-168 Methanol
30	1-Naphthylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	181-183 Ethanol
31	4-Pyridylmethyl-	3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	199-201 Ethanol
32		3,5-Dichlor-4-pyridylamino-	2	196-198 Ethanol
33	4-Fluorbenzyl-	-N(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	63-66 Methanol
34	4-Fluorbenzyl-		2	184-185 Ethanol

35	4-Fluorbenzyl-		2	188-191 Ethanol
36	4-Fluorbenzyl-		2	179-181 Methanol
37	4-Fluorbenzyl-		2	297-300 zers. DMF
38	4-Fluorbenzyl-		2	310-313 DMF
39	4-Fluorbenzyl-		2	160-162 Aceton
40	4-Fluorbenzyl-		2	312-315 zers. DMF

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phospho-diesterase 4 und der TNF $\alpha$  Freisetzung. Ihr therapeutisches Potential wird in vivo beispielsweise durch die Hemmung der asthmatischen Spätphase-Reaktion (Eosinophilie) sowie durch die Beeinflussung der Allergen-induzierten vaskulären Permeabilität an aktiv sensibilisierten Brown-Norway Ratten belegt.

#### Inhibition der Phosphodiesterase

Die PDE 4-Aktivität wird in Enzympräparationen aus humanen polymorphkernigen Lymphocyten (PMNL) bestimmt, die PDE 2, 3 und 5-Aktivität mit PDE aus humanen Thrombocyten. Humanes Blut wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei RT wird das thrombocytenreiche Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukocyten getrennt. Die Thrombocyten werden durch Ultraschall lysiert und im PDE 3 und PDE 5-Assay eingesetzt. Für die Bestimmung der PDE 2-Aktivität wird die cytosolische Thrombocytenfraktion über einer Anionenaustauschersäule mittels NaCl-Gradienten gereinigt und der PDE 2-Peak wird für den Assay gewonnen. Die PMNLs für die PDE 4-Bestimmung werden durch eine folgende Dextran sedimentation und anschließende Gradientenzentrifugation mit Ficoll-Paque isoliert. Nach einem zweimaligen Waschen der Zellen werden die noch enthaltenden Erythrocyten durch die Zugabe von 10 ml hypotonischem Puffer (155 mM NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0,1 mM EDTA, pH = 7,4) innerhalb von 6 Minuten bei 4 °C lysiert. Die noch intakten PMNLs werden noch zwei Mal mit PBS gewaschen und mittels Ultraschall lysiert. Der Überstand einer einstündigen Zentrifugation bei 4 °C bei 48000 x g enthält die cytosolische Fraktion der PDE 4 und wird für die PDE 4-Messungen eingesetzt.

30

Die Phosphodiesterase-Aktivität wird mit einigen Modifizierungen nach der von Thompson et al. beschriebenen Methode bestimmt. (Thompson, W.J.;

Appleman, M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92 ).

5 Die Reaktionsmischungen enthalten 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , die Inhibitoren in variablen Konzentrationen, die entsprechende Enzympräparation sowie die zur Erfassung der einzelnen Isoenzyme notwendigen weiteren Komponenten (siehe unten). Durch die Zugabe des Substrates 0,5  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-cAMP oder [ $^3\text{H}$ ]-cGMP (ca. 6000 CPM/Test) wird  
10 die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100  $\mu\text{l}$ . Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch ist 1% v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE-Aktivität nicht beeinflusst. Nach dem Start der Reaktion mittels Substrat-Zugabe werden die Proben 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Durch  
15 ein Erhitzen der Testtubes für 2 Minuten auf 110 °C wird die Reaktion gestoppt. Die Proben bleiben für weitere 10 Minuten im Eis. Nach der Zugabe von 30  $\mu\text{l}$  5'-Nukleotidase (1 mg/ml, aus einer Schlangengiftsuspension aus *Crotalus adamanteus*) erfolgt eine Inkubation für 10 Minuten bei 37 °C. Die Proben werden auf Eis abgestoppt, jeweils  
20 400  $\mu\text{l}$  einer Mischung aus Dowex-Wasser-Ethanol (1 + 1 + 1) zugegeben, gut gemixt und wieder 15 Minuten auf Eis inkubiert. Die Reaktionsgefäße werden 20 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. 200  $\mu\text{l}$  Aliquotes des Überstandes werden direkt in Szintillationsgefäße überführt. Nach der Zugabe von 3 ml Szintillator werden die Proben im Betacounter gemessen.

25

Für die Bestimmung der PDE 4, 3 und 2-Aktivität wird als Substrat [ $^3\text{H}$ ]-cAMP, für die Bestimmung der PDE 5-Aktivität [ $^3\text{H}$ ]-cGMP verwendet. Die jeweils unspezifischen Enzymaktivitäten werden in Gegenwart von 100  $\mu\text{M}$  Rolipram bei der PDE 4 und in Gegenwart von 100  $\mu\text{M}$  IBMX bei der  
30 Bestimmung der PDE 3 und 5 ermittelt und von den Testwerten subtrahiert. Die Inkubationsansätze des PDE 3-Assays enthalten 10  $\mu\text{M}$  Rolipram, um eventuelle Verunreinigungen durch die PDE 4 zu hemmen. Die PDE 2 wird

mit einem SPA-Assay der Firma Amersham getestet. In Gegenwart des Aktivators der PDE 2 (5  $\mu$ M cGMP) wird der Assay durchgeführt.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 4  $IC_{50}$  - Werte im Bereich von  $10^{-9}$  bis  $10^{-5}$  M bestimmt. Die Selektivität gegenüber den PDE - Typen 2, 3 und 5 beträgt Faktor 100 bis 10.000.

Exemplarisch wurden für ausgewählte Anwendungsbeispiele die Ergebnisse zur Hemmung der PDE 4 in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Beispiel	Hemmung der PDE 4 $IC_{50}$ [ $\mu$ mol/l]
1	0.710
2	1.400
12	0.005
13	0.058
14	0.004
15	0.031
16	0.002
17	0.008
18	0.031
22	0.002
23	0.001
24	0.003
25	0.004
26	0.021
27	0.002
28	0.003
32	0.113
37	0.987



Hemmung der TNFa Freisetzung aus Zellen nasaler Polypen

Die Versuchsanordnung entspricht im Wesentlichen der von Campbell,  
5 A.M. und Bousquet J (Anti-allergic activity of H<sub>1</sub>-blockers. Int. Arch.  
Allergy Immunol., 1993, 101, 308-310) beschriebenen Methode. Das  
Ausgangsmaterial bilden nasale Polypen (OP-Material) von Patienten die  
sich einer chirurgischen Behandlung unterzogen haben.

10 Das Gewebe wird mit RPMI 1640 gewaschen und anschließend mit  
Protease (2.0 mg/ml), Collagenase (1.5 mg/ml), Hyaluronidase (0.75  
mg/ml) und DNase (0.05 mg/ml) über 2 h bei 37 °C aufgeschlossen (1 g  
Gewebe auf 4 ml RPMI 1640 mit Enzymen). Die erhaltenen Zellen, eine  
Mischung aus Epithelzellen, Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten,  
15 Fibroblasten und Granulozyten, werden filtriert und durch wiederholtes  
Zentrifugieren in Nährlösung gewaschen, durch Zugabe von humanem IgE  
passiv sensibilisiert und die Zellsuspension auf eine Konzentration von 2  
Mio Zellen/ml in RPMI 1640 (ergänzt mit Antibiotika, 10 % fetalem  
Kälberserum, 2 mM Glutamin und 25 mM Hepes) eingestellt. Diese  
20 Suspension wird auf 6-Well-Zellkulturplatten (1 ml/Well) verteilt. Die Zellen  
werden mit den Prüfsubstanzen in verschiedenen Endkonzentrationen 30  
min vorinkubiert und anschließend durch Zugabe von Anti-IgE (7,2 µg/ml)  
zur TNFa Freisetzung angeregt. Die maximale Freisetzung in das  
Nährmedium erfolgt nach ca. 18 Stunden. In diesem Zeitraum werden die  
25 Zellen bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert. Das Nährmedium (Überstand) wird  
durch Zentrifugation gewonnen (5 min 4000 U/min) und bis zur  
Zytokinbestimmung bei -70 °C gelagert. Die Bestimmung von TNF( im  
Überstand erfolgt mit sog. Sandwich-ELISAs (Grundmaterial Pharmingen),  
mit denen Konzentrationen des Zytokins im Bereich von 30-1000 pg/ml  
30 nachgewiesen werden können.

Nicht mit Anti-IgE stimulierte Zellen produzieren kaum TNFa, stimulierte Zellen dagegen sezernieren große Mengen an TNFa, was z.B. durch PDE4 Inhibitoren dosisabhängig vermindert werden kann. Aus der prozentualen Hemmung (TNFa-Freisetzung der mit Anti-IgE stimulierte Zellen = 100 %) der geprüften Substanzen bei verschiedenen Konzentrationen wird die IC<sub>50</sub> (concentration at 50 % inhibition) berechnet.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden IC<sub>50</sub> - Werte im Bereich von 10<sup>-7</sup> bis 10<sup>-5</sup> M bestimmt.

Exemplarisch wurden für ausgewählte Anwendungsbeispiele die Ergebnisse zur Hemmung der TNFa Freisetzung in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Beispiel	Hemmung der TNFa Freisetzung	
	Konzentration	Hemmung
14	0,3 µmol/l	92
16	1,0 µmol/l	90
17	1,0 µmol/l	91
27	1,0 µmol/l	91

Hemmung der Spätphasen-Eosinophilie 48 h nach inhalativer Ovalbuminchallenge an aktiv sensibilisierten Brown Norway Ratten

Die Hemmung der pulmonalen Eosinophilen-Infiltration durch die erfindungsgemäßen Substanzen wird an aktiv gegen Ovalbumin (OVA) sensibilisierten männlichen Brown Norway Ratten (200-250 g) geprüft. Die Sensibilisierung erfolgt durch subcutane Injektionen einer Suspension aus 10 µg OVA zusammen mit 20 mg Aluminiumhydroxid als Adjuvans in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Tier am Tag 1, 14 und 21. Zusätzlich dazu erhalten die Tiere zu den gleichen Zeitpunkten *Bordetella*

*pertussis* vaccine Verdünnung pro Tier 0,25 ml i.p. gespritzt. Am 28. Versuchstag werden die Tiere einzeln in offene 1 l Plexiglasboxen gesetzt, die an ein Kopf-Nasen Expositionsgerät angeschlossen sind. Die Tiere werden einem Aerosol aus 1,0 %iger Ovalbuminsuspension ausgesetzt (Allergen-Challenge). Das Ovalbumin-Aerosol wird durch einen mit Druckluft (0,2 MPa) betriebenen Vernebler (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA) erzeugt. Die Expositionszeit beträgt 1 Stunde, wobei Normalkontrollen mit einem Aerosol aus 0,9%iger Kochsalzlösung ebenfalls 1 Stunde lang vernebelt werden.

48 Stunden nach der Allergen-Challenge kommt es zu einer massiven Einwanderung von eosinophilen Granulozyten in die Lungen der Tiere. Zu diesem Zeitpunkt werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit 3 x 4 ml Hank's Balance-Lösung durchgeführt. Die Gesamtzellzahl und die Anzahl der eosinophilen Granulozyten der gepoolten BAL-Flüssigkeit werden anschließend mit einem automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1E) bestimmt. Für jedes Tier werden die Eosinophilen (EOS) in der BAL in Mio/Tier berechnet:

$$\text{EOS}/\mu\text{l} \times \text{BAL-Recovery (ml)} = \text{EOS/Tier.}$$

Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit physiologischer Kochsalzlösung und Vernebelung mit OVA-Lösung) mitgeführt.

Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie der mit Substanz behandelten Versuchsgruppe wird nach folgender Formel berechnet:

$$\{((\text{OVAC} - \text{SC}) - (\text{OVAD} - \text{SC})) / (\text{OVAC} - \text{SC})\} \times 100 \% = \% \text{ Hemmung}$$

(SC = Vehicel behandelte und mit 0,9 %iger Kochsalzlösung gechallenge Kontrollgruppe; OVAC = Vehicel behandelte und mit 1 %iger Ovalbuminsuspension gechallenge Kontrollgruppe; OVAD = Substanz

- 35 -

behandelte und mit 1 %iger Ovalbuminsuspension gechallenge  
Versuchsgruppe)

Die Testsubstanzen werden intraperitoneal oder oral als Suspension in 10  
5 % Polyethylenglycol 300 und 0,5 %iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden  
vor der Allergen-Challenge appliziert. Die Kontrollgruppen werden  
entsprechend der Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehicel  
behandelt.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Spätphasen-Eosinophilie  
nach intraperitonealer Applikation von 10 mg/kg um 30 % bis 100 % und  
nach oraler Applikation von 30 mg/kg um 30 % bis 75 %.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit besonders geeignet für  
15 die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die  
mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

Exemplarisch wurden für ausgewählte Anwendungsbeispiele die Ergebnisse  
zur Hemmung der Eosinophilie in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

20

Beispiel	Hemmung der Eosinophilie	
	Dosis/Applikation	Hemmung [%]
14	10 mg/kg i.p.	62
	10 mg/kg p.o.	59
16	10 mg/kg i.p.	100
	10 mg/kg p.o.	70
17	10 mg/kg i.p.	75
	10 mg/kg p.o.	32
25 27	10 mg/kg i.p.	50
	10 mg/kg p.o.	70

Hemmung der Lipopolysaccharid (LPS)-induzierten Lungen-Neutrophilie in  
Lewis Ratten

Die Hemmung der pulmonalen Neutrophilen-Infiltration durch die erfindungsgemäßen Substanzen wird an männlichen Lewis Ratten (250-350 g) geprüft. Am Versuchstag werden die Tiere einzeln in offene 1 l Plexiglasboxen gesetzt, die an ein Kopf-Nasen Expositionsgerät  
5 angeschlossen sind. Die Tiere werden einem Aerosol aus einer Lipopolysaccharidsuspension (100 µg LPS/ml 0,1 % Hydroxylamin-Lösung) in PBS ausgesetzt (LPS-Provokation). Das LPS/Hydroxylamin-Aerosol wird durch einen mit Druckluft (0,2 MPa) betriebenen Vernebler (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA) erzeugt. Die Expositionszeit beträgt 40  
10 Minuten, wobei Normalkontrollen mit einem Aerosol aus 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung in PBS ebenfalls 40 Minuten lang vernebelt werden.

6 Stunden nach der LPS-Provokation kommt es zu einer maximalen, massiven Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in die Lungen der  
15 Tiere. Zu diesem Zeitpunkt werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit 3 x 4 ml Hank's Balance-Lösung durchgeführt. Die Gesamtzellzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten der gepoolten BAL-Flüssigkeit werden anschließend mit einem  
20 automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1E) bestimmt. Für jedes Tier werden die Neutrophilen (NEUTRO) in der BAL in Mio/Tier berechnet:  $\text{NEUTRO}/\mu\text{l} \times \text{BAL-Recovery (ml)} = \text{NEUTRO/Tier}$ .

Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit 0,1%iger  
25 Hydroxylamin-Lösung in PBS und Vernebelung mit 100 µg LPS/ml 0,1 % Hydroxylamin-Lösung in PBS) mitgeführt.

Die prozentuale Hemmung der Neutrophilie der mit Substanz behandelten Versuchsgruppe wird nach folgender Formel berechnet:

30

$$\{((\text{LPSC} - \text{SC}) - (\text{LPSD} - \text{SC})) / (\text{LPSC} - \text{SC})\} \times 100 \% = \% \text{ Hemmung}$$

SC = Vehicel behandelte und mit 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung  
gechallengte Kontrollgruppe; LPSC = Vehicel behandelte und mit LPS (100  
 $\mu\text{g/ml}$  0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung) gechallengter Kontrollgruppe; LPSCD  
= Substanz behandelte und mit LPS (100  $\mu\text{g/ml}$  0,1 %iger  
5 Hydroxylamin-Lösung) gechallengter Versuchsgruppe.

Die Testsubstanzen werden oral als Suspension in 10 % Polyethylenglycol  
300 und 0,5 %iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden vor der  
LPS-Provokation appliziert. Die Kontrollgruppen werden entsprechend der  
10 Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehicel behandelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Neutrophilie nach oraler  
Applikation von 1 mg/kg um 40% bis 90 % und sind somit besonders  
geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von  
15 Erkrankungen, die mit dem Wirken von Neutrophilen verbunden sind.

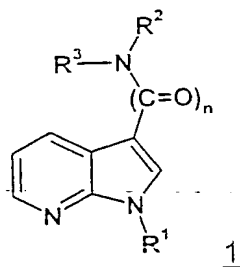
Exemplarisch wurden für ausgewählte Anwendungsbeispiele die Ergebnisse  
zur Hemmung der Neutrophilie in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

20

Beispiel	Hemmung der Neutrophilie	
	Dosis/Applikation	Hemmung [%]
14	1 mg/kg p.o	80
22	1 mg/kg p.o.	64
27	1 mg/kg p.o.	52

## Ansprüche

## 1. 7-Azaindole der Formel 1



10 worin

$n = 1$  oder  $2$  sein kann, und

$R^1$  für

15 - $C_{1...10}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6...14</sub>Aryl, -N(C<sub>6...14</sub>Aryl)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1...6</sub>Alkyl)(C<sub>6...14</sub>Aryl), -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>6...14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6...14</sub>Aryl, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -COOH, -CO-C<sub>1...5</sub>Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3...14 Ringgliedern, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C<sub>6...14</sub> Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit  $R^4$  substituiert sein können,

30 -C<sub>2...10</sub>-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, unsubstituiert, oder ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6...14</sub>Aryl, -N(C<sub>6...14</sub>Aryl)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1...6</sub>Alkyl)(C<sub>6...14</sub>Aryl), -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>6...14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6...14</sub>Aryl, -SO<sub>3</sub>H,

-SO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl, -OSO<sub>2</sub>C<sub>6...14</sub>Aryl, -COOH, -(CO)C<sub>1...5</sub>Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3 ...14 Ringgliedern, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C<sub>6...14</sub>Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit R<sup>4</sup> substituiert sein können,

steht,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können, wobei nur einer von beiden für Wasserstoff stehen kann und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> weiterhin

-C<sub>1...5</sub>-Alkyl, unsubstituiert oder

ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl,

-N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl,

-S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -Phenyl, -Pyridyl

-Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit -OH,

-SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...3</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...3</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOH,

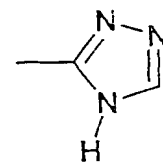
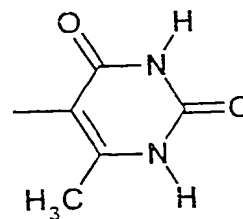
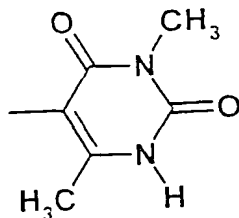
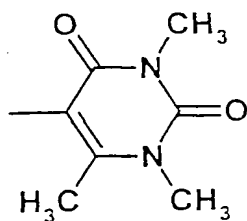
-COOC<sub>1...3</sub>Alkyl, -F, -Cl, -Br, -O-C<sub>1...3</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1...3</sub>-Alkyl,

-Pyridyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert mit -NO<sub>2</sub>,

-CN, -COOH, -COOC<sub>1...3</sub>Alkyl,

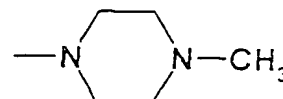
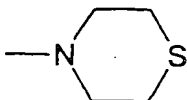
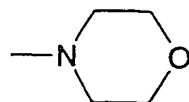
-Cl, -Br, -O-C<sub>1...3</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1...3</sub>-Alkyl,

sowie





bedeuten können,  
weiterhin die Gruppe  $-NR^2R^3$  zusammen für



stehen kann,  
und  
 $R^4$  für

-H, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1...6</sub>-Alkyl, -N(C<sub>1...6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, -NHC<sub>6...14</sub>Aryl,  
-N(C<sub>6...14</sub>Aryl)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1...6</sub>Alkyl)(C<sub>6...14</sub>Aryl), -NHCOC<sub>1...6</sub>Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -CN,  
-COOH, -COOC<sub>1...6</sub>Alkyl, -(CO)C<sub>1...6</sub>Alkyl, -(CS)C<sub>1...6</sub>Alkyl, -F, -Cl, -Br,  
-I, -O-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -O-C<sub>6...14</sub>-Aryl, -S-C<sub>1...6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>6...14</sub>Aryl,  
-SOC<sub>1...6</sub>Alkyl, -SO<sub>2</sub>C<sub>1...6</sub>Alkyl steht.

2. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach Formel 1  
gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen  
mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch  
Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen  
bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären  
Ammoniumsalzen.

3. Verbindungen nach Formel 1 gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem  
asymmetrischen Kohlenstoffatom in der D-Form, der L-Form oder in  
Form von D,L-Mischungen, oder im Falle mehrerer asymmetrischer  
Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen.

- 41 -

4. Verbindung nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 mit  $n = 1$ , ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:

N-(4-Pyridylmethyl)-1-cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid,

5 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-isobutyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-hexyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-carbonsäureamid,

10 N-(4-Pyridylmethyl)-1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid,

15 N-(4-Pyridylmethyl)-1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid,  
1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-carbonsäuremorpholid,

N-(2,6-Dichlorphenyl)-1-(2-methylpropen-3-yl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid und

20 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-1-(4-pyridylmethyl)-7-azaindol-3-carbonsäureamid.

5. Verbindung nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 mit  $n = 2$ , ausgewählt aus den folgenden Verbindungen:

25 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

N-(4-Pyridyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid-hydrochlorid,

30 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

N-(4-Pyridyl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäure-  
amid-hydrochlorid,

5 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-methoxybenzyl)-7-azaindol-3-  
yl]-glyoxylsäureamid,

10 N-(2,6-Dichlorphenyl)-[1-(4-chlorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-gly-  
oxylsäureamid,

N-(4-Carboxyphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-gly-  
oxylsäureamid,

15 N-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyo-  
xylsäureamid,

20 N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-methylbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyo-  
xylsäureamid,

25 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-hydroxybenzyl)-7-azaindol-3-  
yl]-glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3-hydroxybenzyl)-7-azaindol-3-  
yl]-glyoxylsäureamid,

30 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-(1-cyclopropylmethyl-7-azaindol-3-yl)-gl-  
yoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-(1-hexyl-7-azaindol-3-yl)-glyoxyl-  
säureamid,

5 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-(1-isobutyl-7-azaindol-3-yl)-glyoxyl-  
säureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-methylpropen-3-yl)-7-azaindol-3-yl]  
-glyoxylsäureamid,

10 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(2-methoxyethyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(1-naphthylmethyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

15 N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-pyridylmethyl)-7-azaindol-3-yl]-gly-  
oxylsäureamid,

N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(3,5-dimethylisoxazol-4-ylmethyl)-7-  
20 azaindol-3-yl]-glyoxylsäureamid,

N,N-Bis(2-methoxyethyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

25 [1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäuremorpholid,

[1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäure-(S,S-dioxo-  
thiomorpholid),

30 [1-(4-Fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-glyoxylsäure (4-methyl-  
piperazid),

N-(6-Methyluracil-5-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(3,6-Dimethyluracil-5-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid,

N-(1,3,6-Trimethyluracil-5-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-gly-  
oxylsäureamid und

N-(1,2,4-4H-triazol-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]-  
glyoxylsäureamid.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß  
einem der Ansprüche 1 bis 4 mit  $n = 1$ , gekennzeichnet dadurch,  
dass 7-Azaindol-3-carbonsäuren mittels Säurechloriden in die  
analogen 7-Azaindol-3-carbonsäurechloride überführt und  
anschließend durch Reaktion mit primären oder sekundären Aminen  
zu den erfindungsgemäßen Verbindungen nach Formel 1 mit  $n = 1$   
umgesetzt werden.

7. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren  
gemäß Anspruch 6, gekennzeichnet durch die Verwendung von  
Thionylchlorid oder Oxalylchlorid als Säurechloride zur Synthese der  
7-Azaindol-3-carbonsäurechloride.

8. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren  
gemäß Anspruch 6 oder 7, gekennzeichnet durch die Umsetzung der  
7-Azaindol-3-carbonsäurechloride mit primären oder sekundären  
Aminen in Gegenwart einer Hilfsbase, vorzugsweise in Gegenwart  
eines Überschusses des als Reaktionspartner verwendeten Amins,  
eines tertiären Amins, beispielsweise von Pyridin oder Triethylamin,

sowie anorganischer Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride.

- 5 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 und 5 mit  $n = 2$ , gekennzeichnet dadurch, dass 7-Azaindole mit Oxalylchlorid in die analogen 7-Azaindol-3-yl-glyoxylsäurechloride überführt und anschließend durch Reaktion mit primären oder sekundären Aminen zu den Verbindungen nach Formel 1 mit  $n = 2$  umgesetzt werden.
- 10 10. Herstellung von Verbindungen nach Formel 1 nach dem Verfahren gemäß Anspruch 9, gekennzeichnet durch die Umsetzung der 7-Azaindol-3-yl-glyoxylsäurechloride mit primären oder sekundären Aminen in Gegenwart einer Hilfsbase, vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses des als Reaktionspartner verwendeten Amins, eines tertiären Amins, beispielsweise von Pyridin oder Triethylamin, sowie anorganischer Basen, vorzugsweise Alkalihydroxide oder Alkalihydride.
- 15 11. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung von  $\text{TNF}\alpha$  therapeutisch nützlich ist.
- 20 12. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung der Phosphodiesterase 4 therapeutisch nützlich ist.
- 25 13. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung
- 30

von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

14. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Neutrophilen verbunden sind.
15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 als Wirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder/und Prophylaxe von Erkrankungen, bei denen eine Inhibition von  $\text{TNF}\alpha$  nützlich ist, insbesondere von Gelenkentzündungen, Arthritis, rheumatoide Arthritis, arthritischen Erkrankungen, rheumatoider Spondylitis, Osteoarthritis, Osteoporose, Sepsis, septischem Schock, gram-negativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Atemnotsyndrom, Asthma, chronischen pulmonalen Erkrankungen, Knochenresorptions-Krankheiten, Transplantat-Abstoßungsreaktionen, Autoimmunerkrankungen, Lupus erythematosus, Multipler Sklerose, Glomerulonephritis, Uveitis, Insulin abhängiger Diabetes mellitus, chronischer Demyelinisierung, von Viruserkrankungen, Virusinfektionen, Parasiteninfektionen, Malaria, Leishmaniasis, infektionsbedingtem Fieber, infektionsbedingten Muskelschmerzen, AIDS, Kachexien, Erkrankungen, die mit einer Inhibition der Phosphodiesterase 4 behandelt werden können, Asthma, Erkrankungen, bei denen Eosinophile eine Rolle spielen, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, atopische Dermatitis, Ekzeme, allergische Angiitis, durch Eosinophile vermittelte Entzündungen, eosinophile Fasciitis, eosinophile Pneumonie, PIE-Syndrom, Urtikaria, ulcerative Colitis, Crohn-Krankheit, proliferative Hauterkrankungen, Psoriasis, Keratosis, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Krankheiten, die durch Neuroprotektion behandelt werden können,

senile Demenz, Alzheimer, Gedächtnisschwund, Parkinson, Depressionen, Schlaganfälle, Claudikatio intermittens, Prostata-Erkrankungen, benigne Prostata-Hyperplasie, Pollakisurie, Nocturie, Inkontinenz, Koliken, durch Harnsteine ausgelöste Koliken, männliche oder weibliche sexuelle Dysfunktionen sowie als Bronchiodilatoren, zur Inhibition der Entstehung einer Arzneimittelabhängigkeit sowie zur Verringerung einer Toleranzentwicklung.

10

16. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise Hilfsstoffen.

15

17. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 16, gekennzeichnet dadurch, dass eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet oder/und in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden.

20

18. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und/oder von pharmazeutischen Zubereitungen nach den Ansprüchen 16 oder 17 allein oder in Kombination untereinander oder in Kombination mit Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen.

25



**GEÄNDERTE ANSPRÜCHE**

[beim Internationalen Büro am 03. April 2002 (03.04.02) eingegangen;  
neuer Anspruch 19 hinzugefügt; alle weiteren Ansprüche unverändert (1 Seite)]

19. Verbindung nach Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, welche N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-7-azaindol-3-yl]glyoxylsäureamid ist.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte: Application No  
PC I/EP 01/12376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D471/04 A61P11/00 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 11929 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;CASSIDY FREDERICK (GB); HUGHES IAN (GB); R) 25 April 1996 (1996-04-25) claims 1,7	1-3,6-18
A	--- MOUADDIB, ABDERRAHIM ET AL: "Synthesis of indolo'3,2-c!quinoline and pyrido'3',2':4,5!pyrrolo'3,2- c!quinoline derivatives" SYNTHESIS (2000), (4), 549-556 , XP002189398 examples 3B,4B,5B,8B,9B,10B	1-18
A	--- JP 10 120681 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD) 12 May 1998 (1998-05-12) cited in the application the whole document --- -/--	1-18



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2002

Date of mailing of the international search report

15/03/2002

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Baston, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.  
PCT/EP 01/12376

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 141 949 A (STERLING DRUG INC) 5 February 1969 (1969-02-05) claim 1 -----	1-18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. I Application No  
PCT/JP 01/12376

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9611929	A	25-04-1996	WO	9611929 A1	25-04-1996
JP 10120681	A	12-05-1998	NONE		
GB 1141949	A	05-02-1969	US	3524860 A	18-08-1970

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. des Aktenzeichens

PCT/EP 01/12376

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D471/04 A61P11/00 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherche aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 11929 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;CASSIDY FREDERICK (GB); HUGHES IAN (GB); R) 25. April 1996 (1996-04-25) Ansprüche 1,7	1-3,6-18
A	MOUADDIB, ABDERRAHIM ET AL: "Synthesis of indolo[3,2-c]quinoline and pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-c]quinoline derivatives" SYNTHESIS (2000), (4), 549-556, XP002189398 Beispiele 3B,4B,5B,8B,9B,10B	1-18
A	JP 10 120681 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD) 12. Mai 1998 (1998-05-12) cited in the application das ganze Dokument	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Februar 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Baston, E

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In des Aktenzeichen

FU/ER 01/12376

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>GB 1 141 949 A (STERLING DRUG INC)</p> <p>5. Februar 1969 (1969-02-05)</p> <p>Anspruch 1</p> <p>-----</p>	1-18

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. des Aktenzeichens

PCT/EP 01/12376

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9611929 A	25-04-1996	WO 9611929 A1	25-04-1996
JP 10120681 A	12-05-1998	KEINE	
GB 1141949 A	05-02-1969	US 3524860 A	18-08-1970

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)